

Поликомпонентный растительный препарат Дипана® в лечении заболеваний гепатобилиарной системы

В.А. Приходько^{✉1}, С.В. Оковитый^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Заболевания гепатобилиарной системы занимают значительное место в структуре заболеваемости, причин нетрудоспособности и смертности мирового населения. Поэтому вопрос поиска и разработки эффективных и безопасных средств с гепатопротекторной активностью, применимых в рамках фармакотерапии, остается актуальным. Обзор посвящен фармакологической характеристике компонентов, входящих в комплексный фитопрепарат Дипана®, а также доказательной базе его эффективности и безопасности при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: Дипана®, гепатопротекторы, растительные препараты, заболевания гепатобилиарной системы

Для цитирования: Приходько В.А., Оковитый С.В. Поликомпонентный растительный препарат Дипана® в лечении заболеваний гепатобилиарной системы. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):309–316. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202840

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Multicomponent phytopharmaceutical Dipana for the treatment of hepatobiliary disorders: A review

Veronika A. Prikhodko^{✉1}, Sergey V. Okovityy^{1,2}

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Hepatobiliary disorders contribute significantly to the structure of morbidity, causes of disability and mortality of the world's population. Therefore, the search for and development of effective and safe hepatoprotective agents for the pharmacotherapy thereof remains a problematic issue. This article presents a pharmacological profile for each of the active ingredients of the composite phytopharmaceutical Dipana, and reviews the evidence for its effectiveness and safety in chronic hepatobiliary disorders.

Keywords: Dipana, hepatoprotectors, phytopharmaceuticals, hepatobiliary disorders

For citation: Prikhodko VA, Okovityy SV. Multicomponent phytopharmaceutical Dipana for the treatment of hepatobiliary disorders: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):309–316. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202840

Введение

По современным оценкам болезни органов пищеварения поражают примерно 30% мирового населения, являясь 4-й по значимости группой в структуре распространенности неинфекционных¹ и неопухольевых заболеваний. Из них более 70% приходится на хронические заболевания гепатобилиарной системы (ГБС). Согласно данным Института измерения показателей и оценки состояния здоровья (ИНМЕ), наивысшую распространенность имеют неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)² и неалкогольный цирроз печени (15,0 случаев на 1 тыс. населения) [1]. Несмотря на очевидную медико-социальную значимость, подходы к гепатопротекции в рамках фармакотерапии этой группы заболеваний разработаны слабо, а эффектив-

ность существующих лекарственных средств зачастую недостаточна. Перспективным подходом к решению данной проблемы считается разработка и внедрение в практику фиксированных или нефиксированных комбинаций препаратов, что позволяет достичь как усиления того или иного фармакологического эффекта, так и расширения спектра гепатотропного действия [2].

Препарат Дипана® представляет собой смесь сухих экстрактов 10 растений, содержащих комплекс биологически активных веществ различной природы, оказывающих разнонаправленные воздействия на органы ГБС и обладающих взаимопотенцирующим эффектом. В обзоре приведены данные доклинических и клинических исследований (КИ), посвященных фармакологической активности от-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Приходько Вероника Александровна** – канд. биол. наук, ст. преподаватель каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПбХФУ.
E-mail: veronika.prikhodko@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПбХФУ, проф. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО СПбГУ

[✉]**Veronika A. Prikhodko** – Cand. Sci. (Biol.), Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University.
E-mail: veronika.prikhodko@pharminnotech.com;
ORCID: 0000-0002-4690-1811

Sergey V. Okovityy – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St Petersburg University.
ORCID: 0000-0003-4294-5531

¹Кроме хронических вирусных гепатитов В и С.

²По современной номенклатуре – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

дельных компонентов препарата Дипана®, а также рассмотрена доказательная база его эффективности и безопасности при хронических заболеваниях ГБС.

Компоненты препарата

Пикрориза курроа (*Picrorhiza kurroa* Royle, *P. kurroa*) – многолетнее травянистое растение семейства Подорожниковые (*Plantaginaceae*), произрастающее в северо-западной части Гималаев, в Индии и Непале. Подземные органы (корневища и корни) растения содержат большое количество иридоидных гликозидов (пикроризиды I–IV, куткозид, пикурозид, 6-ферулоил каталпол), тетрациклических тритерпенов (кукурбитацины), фенолов и фенологликозидов (андрозин, апоцинин, пицеин) [3]. Пикроризид II в клетках HepG2 замедлял накопление нейтральных липидов и уменьшал проявления липотоксичности и оксидативного стресса, а также повышал экспрессию антиоксидантных ферментов и уровни глутатиона [4]. Кроме того, данное соединение, вероятно, активирует сигнальные пути фарнезоидного X-рецептора (FXR), модулирующего печеночный гомеостаз глюкозы, триглицеридов и желчных кислот, что опосредует его антихолестатический эффект *in vivo* [5].

Среди кукурбитацинов наибольшим гепатопротекторным потенциалом обладают кукурбитацины В и D, *in vivo* проявляющие противовоспалительную, антихолестатическую [6] и антифибротическую активность [7]. В условиях интоксикации тетрахлорметаном апоцинин обладал противовоспалительным и антиоксидантным эффектами [8], при поражении печени конканавалином А – антифибротическим [9]. Спиртовые экстракты подземных органов *P. kurroa* обладали протекторной активностью при острых и хронических отравлениях широким рядом гепатотоксикантов, включая этанол, парацетамол, тетрахлорметан, изониазид, тиаоацетамид, D-галактозамин, рифампицин, окситетрациклин, афлатоксины и токсины бледной поганки, а также при ишемически-реперфузионном поражении печени у грызунов [10].

Суммарные препараты *P. kurroa* в дозировках от 250 мг до 6 г в день при курсовом применении (2–24 нед) оказывали положительное влияние на уровни некоторых маркеров поражения печени и тяжесть ее фиброза у больных острыми вирусными гепатитами (ВГ), НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [11], однако малые выборки и высокая гетерогенность данных, обусловленная различиями в дизайне исследований, не позволяют однозначно судить об их клинической эффективности.

Андрографис метельчатый (*Andrographis paniculata* NEES, *A. paniculata*) – многолетнее травянистое растение семейства Акантовые (*Acanthaceae*), произрастающее на Индостане и Цейлоне, культивируемое в Южной и Юго-Восточной Азии. Фитохимический состав травы *A. paniculata* представлен главным образом дитерпеновыми лактонами (андрографолид и его производные), флавоноидами (апигенин, 3,4-дикофеилхинная кислота, онисилин) и полифенолами [12]. Неоандрографолид подавлял активацию макрофагов и уменьшал проявления гепатотоксичности тетрахлорметана и трет-бутилгидропероксида, а 14-дезоксиде-14,15-дидегидроандрографолид и 19-О-ацетилангидроандрографолид подавляли трансактивацию и секреторную активность макрофагов, опосредуемые транскрипционным фактором κВ (NF-κВ) [12].

Флавоны апигенин и его гликозиды обладают выраженной антиоксидантной, противовоспалительной и проаутофагической активностью, продемонстрированной в ряде экспериментов на животных с лекарственно-индуцированными поражениями печени – ЛИПП (парацетамолом, метотрексатом, циклофосфамидом, сорафенибом), этанолом, наночастицами никеля, бактериальными эндотоксинами и частичной гепатэктомией. Протекторный эффект соединения в отношении жировой инфильтрации печени

различного генеза связывают также с его способностью регулировать активность рецептора-α, активируемого пероксисомным пролифератором (PPARα), карнитинпальмитилтрансферазы-1, транскрипционного фактора NRF2, стерол-регуляторного элемент-связывающего белка-1с (SREBP1с), синтазы жирных кислот (FAS) и диглицеридацилтрансферазы [13].

3,4-дикофеилхинная кислота является сквенджером токсичных электрофильных интермедиатов и индуктором гемоксигеназы-1 (HO1), что может опосредовать ее антиоксидантный, антицитолитический и антифибротический эффекты, наблюдаемые *in vivo*. Кроме того, благодаря активности сигнальных путей аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK) 3,4-дикофеилхинная кислота уменьшала выраженность стеатоза печени и явлений липотоксичности у мышей с алиментарными ожирением и НАЖБП [14].

Эклипта белая (вербейника простертая, *Eclipta alba* HASSK., *E. alba*) – одно- или двулетнее травянистое растение-космополит семейства Сложноцветные (*Compositae*). К действующим веществам *E. alba* относятся производные куместана (ведделоактон, деметилведделоактон и его 7-глюкозид), тритиофена (эклиптал), пентациклические тритерпеновые сапонины (α-амирин, эклалбатин, олеаноловая и урсоловая кислоты), флавоновые гликозиды (лютеолин-7-О-глюкозид), длинноцепочечные алифатические (гентриаконтан, гептакозанол) и стероидные (стигмастерол) спирты [15].

Ведделоактон (7-метокси-5,11,12-тригидроксикуместан) в исследованиях на грызунах уменьшал стеатоз печени и оказывал положительное влияние на липидный профиль крови путем регуляции сигналинга AMPK и PPARα [15]. При пероральном введении сирийским хомякам, получавшим высокожировую диету, эклиптал замедлял набор массы тела и снижал сыровоточные уровни триацилглицеридов (ТАГ), общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), не уступая по эффективности фенофибрату. Кроме того, введение эклиптала уменьшало экспрессию маркеров адипогенеза (FAS, PPARγ, CCAAT-энхансерсвязывающий белок α, белок-4, связывающий жирные кислоты) в эпидидимальной жировой ткани и накопление нейтральных липидов в печени [16].

Инсулинсенситизирующий и антистеатозный эффекты α/β-амирина связывают с регуляцией сигнальных путей AMPK / мишень рапамицина млекопитающих / SREBP1 в печени [17]. Родственные ему олеаноловая и урсоловая кислоты также обладают антиоксидантным, гепатопротекторным, противовоспалительным и антиадипогенным эффектами *in vitro* и *in vivo* [18, 19]. Стигмастерол ингибировал абсорбцию пищевых стеролов, увеличивал клиренс токсичных желчных кислот, восстанавливал состав кишечного микробиома и нормализовал липидный профиль крови у грызунов с алиментарными моделями поражения печени и метаболического синдрома [20, 21].

Филлантус нирури (*Phyllanthus niruri* L., *P. niruri*) – одно- или многолетний полукустарник семейства Филлантовые (*Phyllanthaceae*), произрастающий в тропических и субтропических регионах Южной Америки, Юго-Восточной Азии, Индии и Китая. В состав надземных частей этого растения входят лигнаны (филлантин, гипофиллантин, нирантин), фенольные соединения и танины (эллаговая, галловая, протокатеховая, гидроксикоричные кислоты, катехины, корилагин), флавоноиды и флавогликозиды (кверцетин, рутин, нирурифлавоны), полисахариды и белки [22]. Филлантин, гипофиллантин и нирантин угнетают продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов путем регуляции сигнальных путей NF-κВ, митоген-активируемых протеинкиназ, с-Jun-3-терминальной киназы и фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В [23]. Филлантин замедлял набор массы тела, уменьшал объем

белой жировой ткани, сывороточные уровни ТАГ и свободных жирных кислот у мышей на фоне высокожировой диеты [24].

Эллаговая кислота в экспериментах на культурах клеток HepG2 и HSC-T6 демонстрировала антиоксидантную, антистеатозную и антифибротическую активность, предположительно связанную с активацией AMPK [25]. Схожий профиль протекторной активности в условиях животных моделей острых и хронических поражений печени показан и для других фенольных соединений, обнаруживаемых в тканях *P. niruri*, включая галловую кислоту [26] и корилагин [27].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом КИ у пациентов с начальными и промежуточными стадиями НАЖБП (n=226) прием экстракта *P. niruri*, стандартизованного по корилагину и сумме флавоноидов, в дозе 3 г в день в течение 12 мес не оказывал влияния на активность печеночных трансаминаз и выраженность стеатоза печени, но уменьшал среднюю оценку степени фиброза по данным ультразвукового исследования [28]. По данным ретроспективного анализа, у пациентов с начальными или умеренными стадиями алкогольной болезни печени – АБП (n=71) экстракт *P. niruri* повышал системные уровни некоторых показателей системы антиоксидантной защиты, стимулировал аппетит, но не влиял на сывороточные маркеры функции печени и почек [29].

Паслен черный (*Solanum nigrum* L., *S. nigrum*) – одностебельное травянистое растение семейства Пасленовые (*Solanaceae*), происходящее из Евразии и завезенное в Новый Свет и Южную Африку. В плодах его, используемых в медицинских целях, обнаружены стероидные сапонины (диосгенин, даукостерол, дегалактотигонин, стигмастерол, гликозиды бегулиновой кислоты, соланигрозиды), алкалоиды (соласонин, соласодин, соламаргин, α-соланин), кумарины (скополетин), флавоноиды, органические кислоты, лигнин, эфирные масла и полисахариды [30].

Диосгенин является транскрипционным ингибитором печеночного X-рецептора-α (LXRα), FXR, SREBP1c и FAS, одновременно повышающим активность регуляторных белков липолиза (AMPK, ацетил-коэнзим А-карбоксилазы, карнитинацилтрансферазы-1А) и сиртуина-6, стимулирующего клеточный захват и утилизацию липидов. Даукостерол препятствует ядерной транслокации NF-κB и последующей активации криопиринных инфламасом, а также индуцирует HO1, супероксиддисмутазу и каталазу, что опосредовало его противовоспалительную и антиоксидантную активность в условиях экспериментальной АБП у мышей [31].

Кумарин скополетин уменьшал выраженность стресса эндоплазматического ретикулума, замедлял продукцию активных форм кислорода и препятствовал апоптозу гепатоцитов, подвергнутых воздействию токсических концентраций пальмитиновой или гликоходезоксихолевой кислот [32]. Водные и водно-спиртовые экстракты плодов *S. nigrum* обладали противовоспалительной, антиоксидантной, антифибротической и хемопревентивной активностью при введении грызунам с поражениями печени тетрахлорметаном, 2-ацетиламинофлуореном и D-галактозамином [30], сочетанным алиментарно-алкогольным стеатогепатитом [33].

Тиноспора сердцелистная (*Tinospora cordifolia* MIERS.) – многолетняя лиана из семейства Луносемянниковые (*Menispermaceae*), произрастающая и культивируемая в тропических областях Юго-Восточной Азии. Основными активными компонентами этого растения являются алкалоиды (тиноспорин, магнофлорин, берберин, ятморризин, пальмагин), терпены (тиноспорид, тинокордифолин, тинокордин), стероиды (β-ситостерол, экидистерон, макистероны), фенольные соединения, длинноцепочечные алифа-

тические спирты, жирные кислоты и полисахариды [34]. Апорфиновый алкалоид магнофлорин обладает противовоспалительной активностью, опосредованной угнетением сигнальных путей Toll-подобного рецептора-4, NF-κB и митоген-активируемых протеинкиназ, а также проявляет свойства антиоксиданта-скэвенджера благодаря наличию двух свободных фенольных групп [35].

Берберин оказывает желчегонное и спазмолитическое действие, понижает тонус мускулатуры желчного пузыря, уменьшает амплитуду его сокращений, способствует желчеотделению, уменьшению вязкости и нормализации биохимического состава желчи³. Благодаря активации фактора NRF2 и индукции антиоксидантных факторов (супероксиддисмутазы, индуцибельная NO-синтаза, HO1) берберин уменьшает выраженность оксидативного стресса в клетках печени. В КИ подтверждена инсулинсенситизирующая и гипогликемизирующая, антицитолитическая, антифибротическая активность соединения, его положительное влияние на экспрессию маркеров холестаза, липидный профиль крови, состав кишечного микробиома и проницаемость кишечного эпителия. Эффективность и безопасность берберина при НАЖБП подтверждена метаанализом 10 рандомизированных КИ, включивших суммарно 811 пациентов [36].

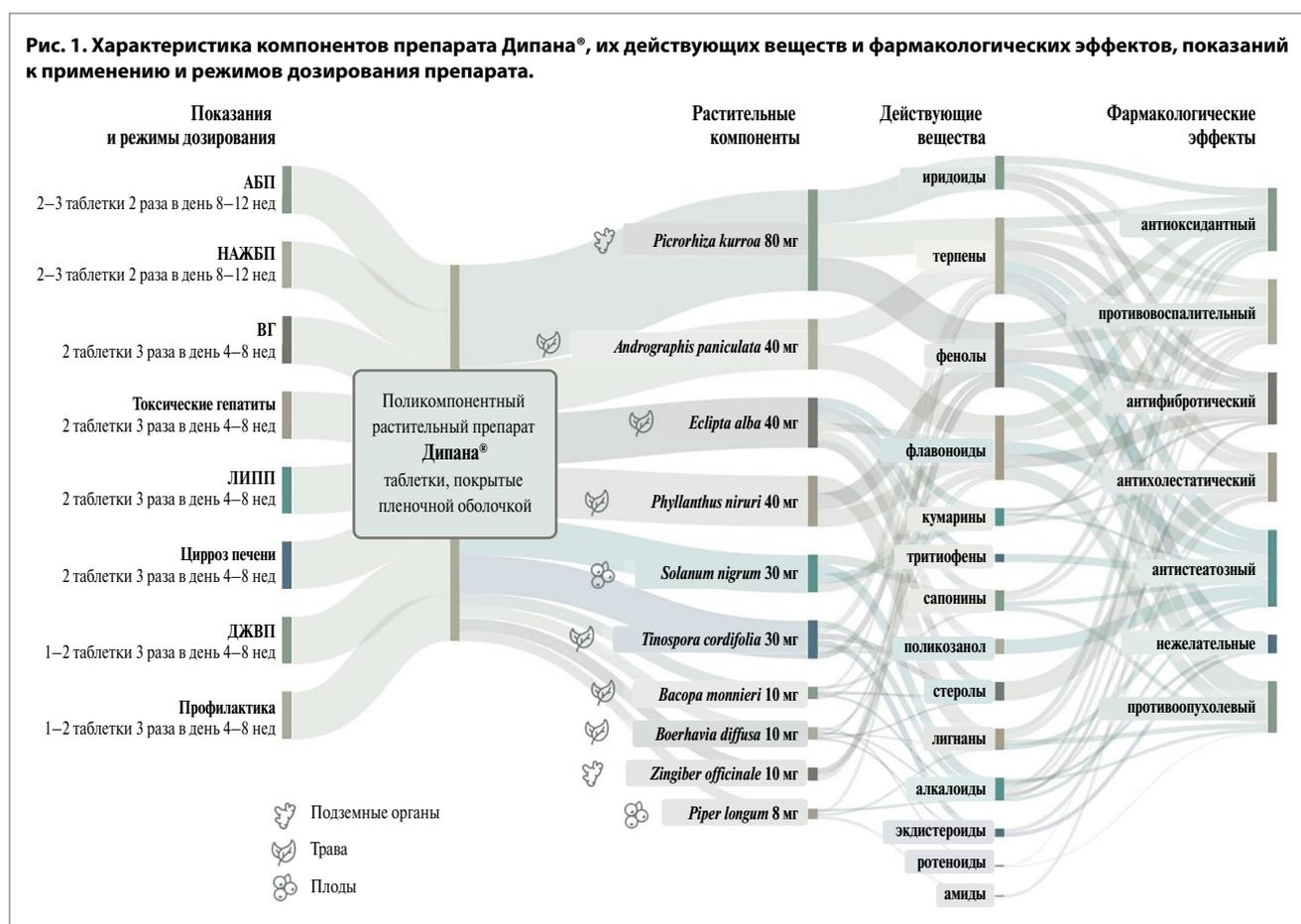
Экидистерон (20-гидроксизекдизон) и другие фитоэкидистероиды оказывают анаболический эффект, способствуют поддержанию белкового и гликогенового резерва печени и могут положительно влиять на проявления астенического синдрома [37]. Согласно результатам молекулярного докинга, макистерон А является лигандом FXR, что может объяснить наличие антихолестатической активности у мышей, получавших α-нафтилизотиоцианат и 5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидроколлиндин [38].

Иссон водный (бакопа Монье, *Vacopa monnieri* L.) – многолетнее травянистое растение семейства Подорожниковые (*Plantaginaceae*), произрастающее в болотистых местностях Юго-Восточной Азии, Австралии, Африки, Северной и Южной Америки. Листья и трава растения содержат сапонины группы даммарана (бакозиды, бакопазиды, бакопасапонины, ююбозиды), тритерпены (бакозин, куркубитацины, бегулиновая кислота), стероиды (стигмастерол, стигмастанол, β-ситостерол), флавоноиды, алкалоиды различной структуры (брамин, никотин, герпестин) [39].

На модели алиментарной НАЖБП у крыс бакозид А уменьшал стеатоз печени и признаки оксидативного стресса, замедлял апоптоз гепатоцитов и снижал инсулинорезистентность, не уступая по эффективности розувастатину [40]. Ююбозид В является ингибитором сигнальных путей Toll-подобного рецептора-4 и индуктором NRF2, что опосредует его антиоксидантную и противовоспалительную активность, наблюдаемую в условиях токсических поражений печени у грызунов [41]. Бегулиновая кислота также демонстрировала антиоксидантный, антистеатозный, антифибротический и проаутофагический эффекты в условиях экспериментального поражения печени этанолом [42] и потребления высокожировой диеты [43].

Берхавия раскидистая (бурхавия раскидистая, *Boerhavia diffusa* L., *B. diffusa*) – многолетнее ползучее травянистое растение семейства Никтагиновые (*Nyctaginaceae*), широко распространенное в тропических и субтропических регионах Земли. Надземные и подземные части этого вида содержат флавоны (борхавон), ксантоны (берхавин), ротеноиды (беравиноны А-Н), хинолизидиновые алкалоиды (пунарнавин), лигнаны (лириодендрин), фитоэкидизоны. В листьях *B. diffusa* обнаружены некоторые количества урсоловой кислоты, β-ситостерола, гентриаконтана и сафранала, которые могут обладать гепатопротекторной активностью [44].

³Инструкция по применению лекарственного препарата Дипана® (Dipana), утверждено компанией-производителем в 2023 г.



Пунарнавин, существующий в тканях *B. diffusa* в формах агликона и гликозида, угнетал продукцию иммунными клетками провоспалительных цитокинов *in vitro* [45]. Лириодендрин оказывал антиоксидантный, противовоспалительный и антицитолитический эффекты, уменьшая выраженность ишемически-реперфузионного поражения печени у мышей [46]. Водный и этанольный экстракты свежих листьев *B. diffusa* уменьшали активность щелочной фосфатазы (ЩФ), аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, лактатдегидрогеназы и уровень общего билирубина (ОБ) при поражении печени парацетамолом у крыс [47].

Имбирь лекарственный (настоящий, обыкновенный, *Zingiber officinale* ROSCOE, *Z. officinale*) – многолетнее травянистое растение семейства Имбирные (*Zingiberaceae*). Имбирь происходит из Южной Азии и широко культивируется в странах Азии, Западной Африки, Австралии, Карибских островов. В качестве лекарственного сырья обычно используются корневища растения, богатые фенольными соединениями (эвгенол, гингереноны, гингеролы, после обработки также цингерон, шогаолы, парадолы) и терпенами (цингиберен, β-бисаболон, α-куркумен, α-фарнезен, β-сесквифелландрен) [48].

Препараты *Z. officinale* обладают антиоксидантным действием, которое связывают с присутствием в их составе главным образом 6-шогаола и 6-гингерола, играющих роль активаторов сигналинга NRF2 и индукторов ферментов синтеза глутатиона. Эти соединения, а также 6-дегидрошогаол оказывают противовоспалительное действие и модулируют проницаемость кишечного барьера путем ингибирования сигнальных путей фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B и NF-κB [48]. Экстракт корневищ *Z. officinale*, стандартизированный по сумме фенольных соединений, уменьшал уровни маркеров цитолиза и оксидативного стресса у крыс с алкогольным поражением печени [49]. Эфирное масло имбиря оказывало антиоксидантный, про-

тивовоспалительный, антистеатозный и антицитолитический эффекты у мышей с моделями НАЖБП и АБП [48].

В двух двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных КИ, проведенных с участием пациентов с ожирением и/или сахарным диабетом 2-го типа, прием таблетированного порошка корневищ *Z. officinale* (2 г в день в течение 2–3 мес) сопровождался снижением массы тела, сывороточных концентраций инсулина, ТАГ, ЛПНП и значений индекса НОМА-IR, но не оказывал влияния на уровни глюкозы натощак, ОХС, липопротеинов высокой плотности и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [50, 51].

Перец длинный (*Piper longum* L., *P. longum*) – многолетняя лиана семейства Перечные (*Piperaceae*), происходящая из Индомалайской зоны и культивируемая в тропических областях Индии, Юго-Восточной Азии, Ближнего Востока и Америки. Плоды, семена и корни *P. longum* содержат алкалоиды – производные пиридина, пиперидина и 1,3-бензодиазола (пиперин, пиперлонгумин, пиперлонгуминин и др.), амиды (пеллиторин), лигнаны (сезамин, фаргезин), терпены (β-кариофиллен, цингиберен, бисаболол) и насыщенные углеводороды [52].

Основным действующим веществом *P. longum* может считаться пиперин, в число подтвержденных биологических мишеней которого входят FAS, LXRα, транскрипционные факторы (SREBP1c, углевод-реагирующий элемент-связывающий белок α), отрицательные регуляторы липогенеза (АТФ-связывающий кассетный транспортер-G8), рецептор-скэвенджер-B1) и противовоспалительные адипокины (секретируемый белок-5, родственник frizzled). На животных моделях алиментарных и токсических поражений печени продемонстрировано антистеатозное, антифибротическое, противовоспалительное, антиоксидантное, гипогликемизирующее и гиполлипидемическое действие пиперина [52]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном КИ (n=68) пиперин (5 мг в день на протяжении 12 нед) значительно снижал уровни АЛТ, АСТ,

Таблица 1. Характеристика клинических исследований, посвященных эффективности препарата Дипана® при различных заболеваниях гепатобилиарной системы

№	Заболевание	Дизайн исследования	n	Режим дозирования	Результаты	Источник
1	АБП на стадии стеатогепатита	нерандомизированное неконтролируемое	30	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ астенического синдрома, ↓ диспепсии	[57]
2	АБП на стадии стеатогепатита	нерандомизированное неконтролируемое	20	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ ОБ, ↓ ГГТ, ↓ ОХС, ↓ болевого синдрома, ↓ астенического синдрома, ↓ метеоризма	[58]
3	НАСГ	нерандомизированное контролируемое	70	2 таблетки 3 раза в день 8 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ ОБ, ↓ ЩФ, ↓ ГГТ, ↓ ОХС, ТАГ, ЛПНП, ЛПОНП, индекса атерогенности, ↑ ЛПВП, ↑ общего белка крови, ↑ качества жизни (опросник SF-36)	[59]
4	НАСГ	нерандомизированное неконтролируемое	10	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ ОБ, ↓ ГГТ, ↓ размеров печени, ↓ слабости, ↓ диспепсии	[60]
5	ВГ С	нерандомизированное контролируемое	43	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, ↓ ОБ, ↓ размеров печени, ↓ болевого синдрома	[61]
6	ВГ С	нерандомизированное неконтролируемое	16	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ размеров печени, ↓ болевого синдрома, ↓ астенического синдрома, ↓ диспепсии	[62]
7	Хронический описторхоз ЖВП	нерандомизированное неконтролируемое	14	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ размеров печени, ↓ болевого синдрома, ↓ астенического синдрома, ↓ диспепсии	[62]
8	ЛИПП (рифампицин)	нерандомизированное неконтролируемое	19	до 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ ОБ, ↓ болевого синдрома, ↓ слабости, ↑ аппетита	[63]
9	ВГ С	нерандомизированное неконтролируемое	3	8 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ ОБ, ↓ слабости, ↑ аппетита	[63]
10	Носительство ВГ В/С, риск ЛИПП (рифампицин, протинамид)	нерандомизированное неконтролируемое	11	профилактический прием до 4 нед	сохранение клинико-лабораторных показателей состояния печени	[63]
11	ЛИПП (изониазид, рифампицин, пиразинамид, офлоксацин, протинамид)	нерандомизированное контролируемое (расторпши пятнистой плодов экстракт ± фосфолипиды)	60	2 таблетки 3 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ ОБ, ↓ ГГТ, ↓ ЩФ	[64]
12	ЛИПП	нерандомизированное неконтролируемое	38	2 таблетки 2 раза в день 4 нед	↓ АЛТ, АСТ, ↓ ОБ, ↓ ОХС, ↓ размеров печени	[65]
13	ДЖВП (гипомоторный тип)	нерандомизированное неконтролируемое	30	1 таблетка 3 раза в день 6 нед	↓ болевого синдрома, ↓ чувства тяжести в эпигастрии и/или правом подреберье, ↓ горечи во рту, ↓ диспепсии, улучшение сонографической картины ЖВП и желчного пузыря	[66]

Примечание. ЖВП – желчевыводящие пути, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

ОХС, ЛПНП, ТАГ, γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), глюкозы натощак и HbA_{1c} , но не влиял на урони ЩФ, ОБ и альбумина, а также значения индекса НОМА-IR у пациентов с ожирением и НАЖБП [53].

Сезамин является ингибитором $\Delta 5$ -десатуразы, транскрипционным индуктором ферментов, катализирующих реакции митохондриального дыхания и β -окисления жирных кислот, косвенным активатором АМПК, регулятором сигнальных путей LXR и PPAR α [54]. β -кариофиллен обладает преимущественно антиоксидантной, антистеатозной и противовоспалительной активностью, которая может быть опосредована активацией СВ2-каннабиноидных рецепторов, PPAR α и PPAR γ [55]. Экстракт плодов *P. longum* замедляет фиброгенез и стимулировал регенерацию печени у крыс на прецирротических стадиях поражения тетрахлорметаном [56].

Эффективность и безопасность препарата

Согласно инструкции по применению препарат Дипана® самостоятельно или в составе комплексной терапии можно использовать у больных острыми и хроническими гепатитами различной этиологии (инфекционной, токсической, в том числе лекарственной), АБП, жировой дистрофией печени различной этиологии, циррозом печени, гипомоторной дискинезией желчевыводящих путей (ДЖВП), а также для профилактики поражений печени при хронических интоксикациях (в том числе алкогольной)³.

На настоящий момент в лечебно-профилактических учреждениях на территории Российской Федерации проведено не менее 13 КИ (n=364), посвященных оценке эффективности и безопасности препарата Дипана® при АБП, НАСГ, хронических ВГ В и С, поражениях печени на фоне

противотуберкулезной терапии, а также хроническом описторхозе и ДЖВП по гипомоторному типу. Их результаты свидетельствуют о наличии у препарата в различной степени выраженных антицитолитического, антихолестатического и гиполлипидемического эффектов, а также о его положительном влиянии на сонографическую картину органов ГБС, тяжесть болевого синдрома, диспепсии и гепатогенной слабости/астении [57–66]. Во всех случаях, когда были сообщены данные о переносимости препарата, последняя оценивалась как хорошая. Только у двоих пациентов зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции в виде диспепсии [64] и у одного в виде тяжести в эпигастрии, купировавшейся самостоятельно [65]. В инструкцию по применению включены аллергические реакции, сухость во рту, нарушения сна, головные боли и усиление диуреза. В связи с недостаточностью данных препарат противопоказан к применению у детей до 10 лет, беременных и кормящих женщин³.

Необходимо упомянуть, что все исследования были нерандомизированными, а большинство – неконтролируемыми. Исследования имели небольшие выборки пациентов (M_e – 20 человек), а также сравнительно ограниченный набор конечных точек и методов исследования (чаще всего биохимический анализ крови и оценку субъективной симптоматики). Ввиду поликомпонентности и растительной природы препарата не проведено (и фактически невозможно) изучение его фармакокинетики и вероятных взаимодействий с другими лекарственными средствами³. Сказанное подчеркивает необходимость дальнейшей тщательной оценки эффективности и безопасности препарата Дипана® для определения возможностей его применения в терапии хронических заболеваний ГБС.

Характеристика компонентов препарата Дипана®, действующих веществ и фармакологических эффектов, показаний к применению и режимов дозирования препарата приведена на рис. 1. Характеристики КИ, посвященных эффективности препарата Дипана® при различных заболеваниях ГБС, приведены в табл. 1.

Заключение

Препарат Дипана® содержит экстракты 10 растений различных семейств, фитохимический состав которых представлен терпенами, флавоноидами, полифенолами, сапонинами, алкалоидами различных классов и многими другими группами биологически активных веществ. Для отдельных компонентов каждого растения, а также суммарных извлечений из них на клеточных и животных моделях метаболически ассоциированных, алкогольных и иных токсических поражений печени показаны антиоксидантный, противовоспалительный, антистеатозный, антифибротический, антихолестатический, а также дополнительные хемопреентивный и противоопухолевый эффекты. Состав позволяет ожидать от препарата Дипана® высокой клинической эффективности при применении для лечения АБП, НАЖБП, ЛИПП и иных токсических поражений печени, хронических ВГ, а также ДЖВП. Для дальнейшего изучения эффективности и безопасности препарата Дипана® требуется проведение крупных рандомизированных КИ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133-61. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00757-8
- Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;203(7):5-20 [Okovityi SV, Raikhelson KL, Prikhodko VA. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7):5-20 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20
- Almeleebia TM, Alsayari A, Wahab S. Pharmacological and Clinical Efficacy of Picrorhiza kurroa and Its Secondary Metabolites: A Comprehensive Review. *Molecules*. 2022;27(23):8316. DOI:10.3390/molecules27238316
- Dhama Shah H, Vaidya R, Talwadekar M, et al. Intervention with picroside II on FFAs induced lipid accumulation and lipotoxicity in HepG2 cells. *J Ayurveda Integr Med*. 2021;12(3):465-73. DOI:10.1016/j.jaim.2021.04.007
- Li T, Xu L, Zheng R, et al. Picroside II protects against cholestatic liver injury possibly through activation of farnesoid X receptor. *Phytomedicine*. 2020;68:153153. DOI:10.1016/j.phymed.2019.153153
- Dai S, Wu R, Fu K, et al. Exploring the effect and mechanism of cucurbitacin B on cholestatic liver injury based on network pharmacology and experimental verification. *J Ethnopharmacol*. 2024;322:117584. DOI:10.1016/j.jep.2023.117584
- Yang L, Ao Q, Zhong Q, et al. SIRT1/IGFBP1/TGF β 1 axis involved in cucurbitacin B ameliorating concanavalin A-induced mice liver fibrosis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;127(5):371-9. DOI:10.1111/bcpt.13446
- Rahman MM, Muse AY, Khan DMIO, et al. Apocynin prevented inflammation and oxidative stress in carbon tetra chloride induced hepatic dysfunction in rats. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:421-8. DOI:10.1016/j.biopha.2017.05.101
- Fayed MR, El-Naga RN, Akool ES, El-Demerdash E. The potential antifibrotic impact of apocynin and alpha-lipoic acid in concanavalin A-induced liver fibrosis in rats: Role of NADPH oxidases 1 and 4. *Drug Discov Ther*. 2018;12(2):58-67. DOI:10.5582/ddt.2017.01065
- Dwivedi Y, Rastogi R, Garg NK, Dhawan BN. Picroliv and its components kutkoside and picroside I protect liver against galactosamine-induced damage in rats. *Pharmacol Toxicol*. 1992;71(5):383-7. DOI:10.1111/j.1600-0773.1992.tb00566.x
- Raut A, Dhama-Shah H, Phadke A, et al. Picrorhiza kurroa, Royle ex Benth: Traditional uses, phytopharmacology, and translational potential in therapy of fatty liver disease. *J Ayurveda Integr Med*. 2023;14(1):100558. DOI:10.1016/j.jaim.2022.100558
- Chao WW, Lin BF. Isolation and identification of bioactive compounds in *Andrographis paniculata* (Chuanxinlian). *Chin Med*. 2010;5:17. DOI:10.1186/1749-8546-5-17
- Bi C, Han W, Yu J, et al. Insights into the pharmacological and therapeutic effects of apigenin in liver injuries and diseases. *Heliyon*. 2023;9(5):e15609. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e15609
- Randy A, Kim M, Nho CW. Ligularia fischeri and its constituent 3,4-dicafeoylquinic acid improve obesity-induced nonalcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism and activating AMPK. *J Funct Foods*. 2016;27:1-16. DOI:10.1016/j.jff.2016.08.050
- Jadhav V, Thorat R, Kadam V, Salaskar KP. Chemical composition, pharmacological activities of *Eclipta alba*. *J Pharm Res*. 2009;2:1229-31.
- Gupta A, Kumar A, Kumar D, et al. Ecliptal, a promising natural lead isolated from *Eclipta alba* modulates adipocyte function and ameliorates metabolic syndrome. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;338:134-47. DOI:10.1016/j.taap.2017.11.016
- Lima RP, Nunes PIG, Viana AFSC, et al. α , β -Amyrin prevents steatosis and insulin resistance in a high-fat diet-induced mouse model of NAFLD via the AMPK-mTORC1-SREBP1 signaling mechanism. *Braz J Med Biol Res*. 2021;54(10):e11391. DOI:10.1590/1414-431X2021e11391
- Liang Y, Niu QQ, Zhao YH. Pharmacological research progress of ursolic acid for the treatment of liver diseases. *Tradit Med Res*. 2021;6(4):1-11. DOI:10.12032/TMR20210331227
- Wang Y, Liu K. Therapeutic potential of oleanolic acid in liver diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024;397(7):4537-54. DOI:10.1007/s00210-024-02959-2
- Feng S, Dai Z, Liu AB, et al. Intake of stigmasterol and β -sitosterol alters lipid metabolism and alleviates NAFLD in mice fed a high-fat western-style diet. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2018;1863(10):1274-84. DOI:10.1016/j.bbalip.2018.08.004
- Zhang Y, Gu Y, Jiang J, et al. Stigmasterol attenuates hepatic steatosis in rats by strengthening the intestinal barrier and improving bile acid metabolism. *NPJ Sci Food*. 2022;6(1):38. DOI:10.1038/s41538-022-00156-0
- Nisar MF, He J, Ahmed A, et al. Chemical Components and Biological Activities of the Genus *Phyllanthus*: A Review of the Recent Literature. *Molecules*. 2018;23(10):2567. DOI:10.3390/molecules23102567
- Wan Saidin WA, Jantan I, Abdul Wahab SM, et al. Pharmacological activities and mechanisms of action of hypophyllanthin: A review. *Front Pharmacol*. 2023;13:1070557. DOI:10.3389/fphar.2022.1070557
- Jagtap S, Khare P, Mangal P, et al. Protective effects of phyllanthin, a lignan from *Phyllanthus amarus*, against progression of high fat diet induced metabolic disturbances in mice. *RSC Adv*. 2016;6(63):58343-53. DOI:10.1039/C6RA10774E
- Lu CC, Yang SH, Hsia SM, et al. Inhibitory effects of *Phyllanthus emblica* L. on hepatic steatosis and liver fibrosis in vitro. *J Funct Foods*. 2016;20:20-30. DOI:10.1016/j.jff.2015.10.012
- Jafaripour L, Sohrabi Zadeh B, Jafaripour E, et al. Gallic acid improves liver cirrhosis by reducing oxidative stress and fibrogenesis in the liver of rats induced by bile duct ligation. *Scand J Gastroenterol*. 2023;58(12):1474-83. DOI:10.1080/00365521.2023.2229929
- Zhang R, Chu K, Zhao N, et al. Corilagin Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in High-Fat Diet-Induced C57BL/6 Mice by Ameliorating Oxidative Stress and Restoring Autophagic Flux. *Front Pharmacol*. 2020;10:1693. DOI:10.3389/fphar.2019.01693
- Abu Hassan MR, Hj Md Said R, Zainuddin Z, et al. Effects of one-year supplementation with *Phyllanthus niruri* on fibrosis score and metabolic markers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Heliyon*. 2023;9(6):e16652. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e16652
- Sowjanya K, Girish C, Bammigatti C, Prasanna Lakshmi NC. Efficacy of *Phyllanthus niruri* on improving liver functions in patients with alcoholic hepatitis: A double-blind randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol*. 2021;53(6):448-56. DOI:10.4103/ijp.ijp_540_20
- Chen X, Dai X, Liu Y, et al. *Solanum nigrum* Linn.: An Insight into Current Research on Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacology. *Front Pharmacol*. 2022;13:918071. DOI:10.3389/fphar.2022.918071
- Zhang F, Wang M, Zha Y, et al. Daucosterol Alleviates Alcohol-Induced Hepatic Injury and Inflammation through P38/NF- κ B/NLRP3 Inflammasome Pathway. *Nutrients*. 2023;15(1):223. DOI:10.3390/nu15010223

32. Gao XY, Li XY, Zhang CY, Bai CY. Scopoletin: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity. *Front Pharmacol*. 2024;15:1268464. DOI:10.3389/fphar.2024.1268464
33. Tai CJ, Choong CY, Shi YC, et al. Solanum nigrum Protects against Hepatic Fibrosis via Suppression of Hyperglycemia in High-Fat/Ethanol Diet-Induced Rats. *Molecules*. 2016;21(3):269. DOI:10.3390/molecules21030269
34. Gupta A, Gupta P, Bajpai G. Tinospora cordifolia (Giloy): An insight on the multifarious pharmacological paradigms of a most promising medicinal ayurvedic herb. *Heliyon*. 2024;10(4):e26125. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e26125
35. Xu T, Kuang T, Du H, et al. Magnoflorine: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity. *Pharmacol Res*. 2020;152:104632. DOI:10.1016/j.phrs.2020.104632
36. Nie Q, Li M, Huang C, et al. The clinical efficacy and safety of berberine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and systematic review. *J Transl Med*. 2024;22(1):225. DOI:10.1186/s12967-024-05011-2
37. Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Эгамов Ф.Р., и др. Стресс-протекторные свойства фитоэцистероидов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(7):35-8 [Syrov VN, Islamova ZI, Egamov FR, et al. Stress-protective properties of phytoecdysteroids. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2014;77(7):35-8 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2014-77-7-35-38
38. Kang P, Li S. Makisterone A attenuates experimental cholestasis by activating the farnesoid X receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;623:162-9. DOI:10.1016/j.bbrc.2022.07.030
39. Fatima U, Roy S, Ahmad S, et al. Pharmacological attributes of Bacopa monnieri extract: Current updates and clinical manifestation. *Front Nutr*. 2022;9:972379. DOI:10.3389/fnut.2022.972379
40. Deivasigamani A, Boopathy U, Durairaj R, Chandrasekar S. Bacoside – A improves Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in rats fed on a high fat diet. *J Chem Health Risks*. 2024;14(1):2109-29.
41. Lee IC, Bae JS. Hepatic Protective Effects of Jujuboside B through the Modulation of Inflammatory Pathways. *Biotechnol Bioprocess Eng*. 2022;27(3):336-43. DOI:10.1007/s12257-022-0049-1
42. Yi J, Xia W, Wu J, et al. Betulinic acid prevents alcohol-induced liver damage by improving the antioxidant system in mice. *J Vet Sci*. 2014;15(1):141-8. DOI:10.4142/jvs.2014.15.1.141
43. Mu Q, Wang H, Tong L, et al. Betulinic acid improves nonalcoholic fatty liver disease through YY1/FAS signaling pathway. *FASEB J*. 2020;34(9):13033-48. DOI:10.1096/fj.202000546R
44. Nayak P, Thirunavoukkarasu M. A review of the plant Boerhaavia diffusa: its chemistry, pharmacology and therapeutical potential. *J Phytopharmacol*. 2016;5(2):83-92. DOI:10.31254/phyto.2016.5208
45. Manu KA, Kutnan G. Immunomodulatory activities of Punarnavine, an alkaloid from Boerhaavia diffusa. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009;31(3):377-87. DOI:10.1080/08923970802702036
46. Yu ZY, Cheng G. Protective effect of Iiriodendrin against liver ischaemia/reperfusion injury in mice via modulating oxidative stress, inflammation and nuclear factor kappa B/toll-like receptor 4 pathway. *Folia Morphol (Warsz)*. 2023;82(3):668-76. DOI:10.5603/FM.a2022.0049
47. Olaleye MT, Akinmoladun AC, Ogunboye AA, Akindahunsi AA. Antioxidant activity and hepatoprotective property of leaf extracts of Boerhaavia diffusa Linn against acetaminophen-induced liver damage in rats. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(8-9):2200-5. DOI:10.1016/j.fct.2010.05.047
48. Mao QQ, Xu XY, Cao SY, et al. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (Zingiber officinale Roscoe). *Foods*. 2019;8(6):185. DOI:10.3390/foods8060185
49. Akbari A, Nasiri K, Heydari M, et al. Ameliorating Potential of Ginger (Zingiber officinale Roscoe) Extract on Liver Function and Oxidative Stress Induced by Ethanol in Male Rats. *Zahedan J Res Med Sci*. 2019;21(2):e86464. DOI:10.5812/zjrms.86464
50. Mahluji S, Attari VE, Mobasser M, et al. Effects of ginger (Zingiber officinale) on plasma glucose level, HbA1c and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;64(6):682-6. DOI:10.3109/09637486.2013.775223
51. Ebrahimzadeh Attari V, Ostadrahimi A, Asghari Jafarabadi M, et al. Changes of serum adipocytokines and body weight following Zingiber officinale supplementation in obese women: a RCT. *Eur J Nutr*. 2016;55(6):2129-36. DOI:10.1007/s00394-015-1027-6
52. Zaveri M, Khandhar A, Patel SG, et al. Chemistry and pharmacology of Piper Longum L. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2010;5(1):67-76.
53. Nouri-Vaskeh M, Hashemi P, Hataminia N, et al. The impact of piperine on the metabolic conditions of patients with NAFLD and early cirrhosis: a randomized double-blind controlled trial. *Sci Rep*. 2024;14(1):1053. DOI:10.1038/s41598-024-51726-z
54. Zhang R, Yu Y, Hu S, et al. Sesamin ameliorates hepatic steatosis and inflammation in rats on a high-fat diet via LXRA and PPARa. *Nutr Res*. 2016;36(9):1022-30. DOI:10.1016/j.nutres.2016.06.015
55. Scandiffo R, Bonzano S, Cottone E, et al. Beta-Caryophyllene Modifies Intracellular Lipid Composition in a Cell Model of Hepatic Steatosis by Acting through CB2 and PPAR Receptors. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6060. DOI:10.3390/ijms24076060
56. Rage N, Dhanukar S, Karandukar SM. Hepatoprotective effects of P. longum against carbon tetrachloride induced liver damage. *Indian Drugs*. 1984;21:569-70.
57. Ищенко Н.В., Малюков Д.А., Мордасова В.И. Возможности применения многокомпонентных растительных препаратов у больных алкогольным стеатогепатитом. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2011;(2-3):M37-M37a [Ishchenko NV, Maluykov DA, Mordasova VI. Vozmozhnosti primeneniya mnogokomponentnykh rastitel'nykh preparatov u bol'nykh alkogol'nym steatogepatitom. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2011;(2-3):M37-M37a (in Russian)].
58. Мордасова В.И., Свиридова Т.Н. Использование препарата Дипана в лечении больных с алкогольным жировым гепатитом. Документ внутреннего пользования. ООО «Сентисс Рус». Воронеж. 2008 [Mordasova VI, Sviridova TN. Ispol'zovanie preparata Dipana v lechenii bol'nykh s alkogol'nym zhirovym gepatitom. Internal document. Sentiss Rus. Voronezh. 2008 (in Russian)].
59. Радченко В.Г., Мигунов В.А. Качество жизни больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне терапии препаратом ДИПАНА. *Полклиника*. 2008;(5):8-11 [Radchenko VG, Migunov VA. Kachestvo zhizni bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom na fone terapii preparatom DIPANA. *Poliklinika*. 2008;(5):8-11 (in Russian)].
60. Михалёва Е.Н., Вологжанина Л.Г. Современный гепатопротектор растительного происхождения Дипана в лечении больных стеатогепатозом. Документ внутреннего пользования. ООО «Сентисс Рус». Москва. 2008 [Mikhaleva EN, Vologzhanina LG. Sovremennyy gepatoprotektor rastitel'nogo proiskhozhdeniya Dipana v lechenii bol'nykh steatogepatozom. Internal document. Sentiss Rus. Moscow. 2008 (in Russian)].
61. Скрипачева М.В. Оценка клинической эффективности препаратов Дипана и Карсил у больных ХГС. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2008;12(12):206-7 [Skripacheva MV. Otsenka klinicheskoy effektivnosti preparatov Dipana i Karsil u bol'nykh KhGS. *Dal'nevostochnyy Zhurnal Infektsionnoy Patologii*. 2008;12(12):206-7 (in Russian)].
62. Непомнящих Д.Л., Нохрина Ж.В., Мигуськина Е.И., Виноградова Е.В. Опыт применения нового гепатопротектора Дипаны в лечении пациентов с хроническим описторхозом и в комплексной терапии хронического гепатита С. *ПМЖ*. 2008;16(29):1936-9 [Nepomyashchikh DL, Nokhrina ZV, Migus'kina EI, Vinogradova EV. Opyt primeneniya novogo gepatoprotektora Dipany v lechenii patsientov s khronicheskim opistorkhozom i v kompleksnoy terapii khronicheskogo gepatita S. *RMJ*. 2008;16(29):1936-9 (in Russian)].
63. Соколова Г.Б. Применение препарата Дипана у больных туберкулезом с носительством гепатита С и В и с лекарственным поражением печени. Документ внутреннего пользования. ООО «Сентисс Рус». Москва. 2008 [Sokolova GB. Primenenie preparata Dipana u bol'nykh tuberkulezom s nositel'stvom gepatita S i V i s lekarstvennym porazheniem pecheni. Internal document. Sentiss Rus. Moscow. 2008 (in Russian)].
64. Слогодская Л.В., Филиппов А.В., Сельцовский П.П. Отчет по результатам исследования «Открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности Дипаны – лекарственного препарата, включающего в себя комплекс биологически активных веществ растительного происхождения производства «Промед» (Индия) – в качестве гепатопротектора у больных туберкулезом, принимающих противотуберкулезные препараты». Документ внутреннего пользования. ООО «Сентисс Рус». Москва. 2008 [Slogotskaya LV, Filippov AV, Sel'tsovskiy PP. Otchet po rezul'tatam issledovaniya Otkrytoe sravnitel'noe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti Dipany – lekarstvennogo preparata, vlyuchayushchego v sebya kompleks biologicheskii aktivnykh veshchestv rastitel'nogo proiskhozhdeniya proizvodstva Promed (Indiya) – v kachestve gepatoprotektora u bol'nykh tuberkulezom, priminyayushchikh protivotuberkuleznye preparaty. Internal document. Sentiss Rus. Moscow. 2008 (in Russian)].
65. Мордасова В.И., Свиридова Т.Н., Сыч Л.Ф., и др. Применение препарата Дипана у больных с лекарственными поражениями печени. Материалы II Национального конгресса терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации». Москва. 2007:156 [Mordasova VI, Sviridova TN, Sych LF, et al. Primenenie preparata Dipana u bol'nykh s lekarstvennymi porazheniyami pecheni. Materialy II Natsional'nogo kongressa terapevtov Novyy kurs: konsolidatsiya usilii po okhrane zdorov'ya natsii. Moscow. 2007:156 (in Russian)].
66. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С., и др. Эффективность препарата Дипана при функциональных заболеваниях билиарной системы. *Фарматека*. 2009;2(176):76-9 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Pryanishnikova AS, et al. Efficacy of the drug dipana in functional diseases of biliary system. *Farmateka*. 2009;2(176):76-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2024



OMNIDOCTOR.RU